



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Conectivopatias Mistas e Síndromes de Sobreposição

Uma evolução imprevisível

Marta Colaço Monteiro

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Conectivopatias Mistas e Síndromes de Sobreposição

Uma evolução imprevisível

Marta Colaço Monteiro
Orientada por: Dr. Paulo Cantiga Duarte

DEZEMBRO'2016

1) Resumo

a) Resumo

As conetivopatias mistas e os síndromes de sobreposição são um tema controverso dentro do universo da autoimunidade, com escassa evidência científica e ausência de critérios de classificação consensualmente aceites.

Os limites entre uma e outra são também objeto de polémica, sendo a separação dificultada pela multiplicidade de manifestações clínicas e percursos evolutivos possíveis nestas situações.

No seguimento deste contexto, são apresentados 4 casos clínicos que evidenciam a mutabilidade que estas patologias podem sofrer: o primeiro, é referente a um polimorfismo de um quadro inicial de LES, com aparecimento de Dermatomiosite amiopática; o segundo, constitui uma aparente transição de um quadro de Dermatomiosite Miopática para uma Escleromiosite; o terceiro, apresenta um síndrome de sobreposição entre Cirrose Biliar Primária e Hepatite Autoimune, concomitantemente com um Síndrome de Sjogren com características de Artrite Reumatóide; e o quarto remete para uma sobreposição entre Tiroidite de Hashimoto e Dermatomiosite, com o aparecimento progressivo de Artrite Reumatóide.

Face ao componente de imprevisibilidade, é importante destacar a tentativa de encontrar um elo em comum que possa eventualmente explicar o aparecimento destas patologias distintas num mesmo doente, referindo também alguns elementos integrantes de um possível perfil de suscetibilidade para cada caso.

b) Abstract

Mixed Connective Tissue Diseases and Overlap Syndromes are a controversial topic within the universe of Autoimmunity, with little scientific evidence and absence of widely accepted classification criteria.

The boundaries between one and the other are also a matter of debate, with the multiplicity of clinical manifestations and evolutionary pathways in these situations making the separation of the two harder.

Following this context, this thesis presents 4 case reports as evidence of the mutability associated to these diseases: the first refers to a polymorphism of an initial picture of SLE with the onset of amyopathic dermatomyositis; the second is an apparent transition from a myopathic dermatomyositis towards a Scleromyositis; the third presents an overlap syndrome between Primary Biliar Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis, concurrently with Sjogren's syndrome with features of rheumatoid arthritis; and the fourth refers to an overlap between Hashimoto's thyroiditis and dermatomyositis, with the gradual onset of rheumatoid arthritis.

Given the unpredictability component, it is important to highlight the attempt to find a common link which could possibly explain the appearance of these distinct pathologies in the same patient. Additionally, suggesting data which could be part of a possible susceptibility profile for each case.

2) Índice

3) Introdução.....	4
4) Caso clínico 1	6
5) Caso clínico 2	8
6) Caso clínico 3	9
7) Caso clínico 4	11
8) Discussão	13
9) Conclusão	21
10) Agradecimentos	22
11) Bibliografia	23
12) Anexos	24
2012 SLICC SLE Criteria.....	24
Diagnostic criteria for Dermatomyositis.....	25
2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma.....	26
American-European Consensus Criteria for Sjogren's Syndrome	27
2010 ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis.....	29

3) Introdução Teórica

As patologias do tecido conectivo de etiologia auto-imune constituem actualmente um universo ainda com muito por explorar. A multiplicidade de sinais, sintomas e parâmetros laboratoriais e imagiológicos, quer estejam relacionados com a causa em si, ou com as consequências que advêm do impacto da doença no organismo humano dificultam ainda mais uma abordagem sistemática que facilite a obtenção de um diagnóstico.

Outra das dificuldades com que os clínicos se deparam é a variabilidade e a mutabilidade que estas doenças apresentam, relativamente à sua evolução, bem como as características que partilham entre elas, o que torna difícil elaborar um algoritmo que permita efetuar um diagnóstico diferencial. É um processo complexo, a identificação de uma única entidade nosológica, em pacientes que podem ter manifestações clínicas variáveis, de aparecimento ou desaparecimento abrupto ou até mesmo, fora do âmbito de determinada patologia, que quando analisadas do ponto de vista de evolução temporal não se tratam da curva de evolução de uma mesma doença, mas sim da evolução de uma patologia para outra completamente diferente, acompanhada por uma alteração, parcial ou completa, dos parâmetros clínicos e laboratoriais desses doentes.

Por definição, o diagnóstico de conectivopatia mista consiste numa “sobreposição de achados clínicos de pelo menos duas doenças sistémicas autoimunes incluindo Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerodermia, Polimiosite/Dermatomiosite e Artrite Reumatóide. A presença de anticorpos contra autoantígenos da pequena ribonucleoproteína U1 é a marca serológica característica desta entidade”(1).

A existência de um risco de afeção orgânica importante associado a esta patologia, justifica a necessidade de investir numa monitorização mais estrita e numa avaliação e estratificação de acordo com o prognóstico.

Esta entidade clínica constitui um desafio diagnóstico pela multiplicidade de formas de apresentação, evolução imprevisível e ausência de critérios diagnósticos consensualmente aceites a nível internacional.

Por outro lado, um síndrome de sobreposição consiste na presença de duas ou mais conectivopatias bem definidas, num mesmo indivíduo(2), quaisquer que sejam essas mesmas patologias, sendo que as manifestações clínicas das mesmas podem ocorrer sequencialmente, simultaneamente ou alternadamente.

Conectivopatias Mistas e Síndromes de Sobreposição - uma evolução imprevisível

A ausência de consenso internacional a nível da comunidade científica não se cinge aos critérios diagnósticos destas entidades, abrangendo também as definições em si, o que dificulta a existência de estudos que possam ser válidos para chegar a determinadas conclusões, devido à heterogeneidade de critérios utilizados.

Será que uma conectivopatia mista é uma entidade própria? Será que constitui um síndrome de sobreposição? Será que ambos são uma fase de transição para uma conectivopatia autoimune única? São algumas das perguntas que surgem neste âmbito, polémico, e cujo estudo da evolução também se encontra limitado pela baixa prevalência destes casos.

Como em qualquer patologia autoimune, existe uma interação entre fatores de suscetibilidade genética e fatores externos na origem destas doenças, daí que os estudos existentes vão ao encontro de uma tentativa de descobrir características comuns nestes doentes que permitam traçar um perfil de suscetibilidade, utilizável como marcador de diagnóstico, inclusive antes da expressão clínica ativa ocorrer.

Estas características podem advir dos locus genéticos HLA(3), presentes nestas situações, e que apresentem uma prevalência superior à generalidade da população. Também importante, é a proximidade de manifestações clínicas entre patologias diferentes, podendo esta ser a causa de um sinergismo que explique as características próprias de uma sobreposição.

Dentro do âmbito laboratorial e imagiológico, a identificação de certos anticorpos, bem como os achados imagiológicos, podem ser utilizados preditores da evolução destas patologias num determinado sentido(4).

Por fim, o estudo da frequência com que ocorrem as diversas associações entre patologias poderá constituir uma ferramenta útil no desenho de um programa de rastreio que permita descartar as associações mais frequentes.

4) Caso Clínico 1

E.M.S.S.A, 48 anos, sexo feminino, leucodérmica. Tem antecedentes pessoais de LES (fotossensibilidade, vasculite das mãos, ANA +, fenómeno de Raynaud, consumo de complemento nas fases de exacerbação, Anti- RNP +), neurolúpus e de múltiplos episódios depressivos graves associados a tentativas de suicídio.

Internamentos hospitalares em 1999 e em Novembro de 2011, na sequência de exacerbações do quadro clínico de LES.

Na C.E de Medicina I, Maio de 2011, apresentava, ao E.O., eritema palmar franco, com vasculite das mãos, rash malar e do decote, sem queixas de astenia ou mal-estar geral. Laboratorialmente, encontrava-se com leucopenia e dislipidémia (Colesterol total 291 mg/dL, LDL 137mg/dL, HDL 50mg/dL). Os estudos serológicos revelaram auto anticorpos positivos para anti-RNP (123), ANA (1/640), anti- Ro (>600) e anti- LA (29), com anti- DNAds e anti-SM negativos.

Em Setembro, queixas de dormência e diminuição de força no membro superior esquerdo. Ao E.O, de registar a presença de eritema palmar, sem presença de fenómeno de Raynaud. Face ao quadro clínico, foram pedidas análises e uma TC-CE, que revelou lesões de provável etiologia microvascular. Analiticamente, apresentava leucopenia, neutropenia, linfopenia, VS aumentada e diminuição do complemento. Na sequência deste quadro, foi internada para fazer pulso de ciclofosfamida.

Em Maio de 2012, a doente descreve discretas parestesias na região cervical, com irradiação para o membro superior direito e presença de fenómeno de Raynaud com a piscina, sem mais queixas significativas. Ao E.O, mantém-se o eritema palmar, presença de livedo nos membros superiores e inferiores, predominante nas mãos, e manchas características de vasculite periungueal; sem fenómeno de Raynaud.

Analiticamente, apresentava cloretos discretamente aumentados; serologias com ANA + (1/320), com aumento face aos valores prévios, e diminuição do complemento. Função renal e perfil lipídico sem alterações.

Manutenção das queixas, com discreto agravamento do componente vasculítico e do fenómeno de Raynaud a nível das mãos, em Março de 2013.

Conectivopatias Mistas e Síndromes de Sobreposição - uma evolução imprevisível

Em Maio do mesmo ano, refere a presença de cefaleias esporádicas. Ao E.O, presença de fenómeno de Raynaud menos exuberante a nível das mãos; livedo nas pernas, sem evidência de edema nos membros inferiores. As análises laboratoriais de controlo com serologias revelaram auto-anticorpos ANA, anti-DNA, SSA, SSB e anti-RNP todos positivos e com títulos ligeiramente mais elevados. Restantes parâmetros laboratoriais sem alterações, com proteinúria negativa.

Em Setembro de 2013, fez 3 dias de prednisolona I.V, motivada por uma neutropenia (910), findos quais se registou um aumento dos neutrófilos para 8840.

Sem alterações significativas até Setembro de 2014, altura em que a doente refere máculas exuberantes nos membros superiores e dorso, rinorreia, conjuntivite com secreção esverdeada, ardor à luz do sol e cefaleia moderada na região frontal, que alivia mediante toma de paracetamol. Na sequência desta consulta, acude à C.E. de dermatologia, em Novembro, onde é marcada biopsia em virtude das lesões livedoides e manchas, compatíveis com LE cutâneo, que apresenta, suspeitas de serem pápulas de Gottron.

Em Fevereiro de 2015, na C.E. de Medicina I, relatório da biopsia do antebraço, revela acantose e papilomatose da epiderme com hipergranulose coberta por hiperqueratose ortoqueratósica com formação de rolhões foliculares. Sem degenerescência hidrópica da camada basal. Nas papilas dérmicas, ectasias vasculares com infiltrado linfocitário perivascular. Sem espessamento da camada basal. Mantém suspeita de pápulas de Gottron. Ao E.O., presença de edema heliotrópico periocular e peribucal, bem como de rash malar e mentoniano.

Em Maio, do mesmo ano, efetua uma capilaroscopia que revela densidade e distribuição de capilares sanguíneos normal, com presença de tortuosidades, novelos e ligeiras dilatações compatíveis com doenças do conectivo, mas não específicas de esclerodermia ou dermatomiosite.

Em Outubro de 2015, de referir aumento das lesões cutâneas.

Sem mais acontecimentos de relevância clínica durante 2016, com quadro cutâneo sem evolução.

5) Caso Clínico 2

B.R.F.S.S, 69 anos, sexo feminino, leucodérmica, natural do Ribatejo, residente em Benavente. Tem antecedentes pessoais de Dermatomiosite desde há 15 anos, medicada com Lepicortinol e Imuran, Perturbação Ansioso- Depressiva e HTA, medicada com Ramipril.

Na altura do diagnóstico, surge com quadro de febre, diminuição de força muscular proximal a nível dos membros, bilateralmente, com predomínio inferior; artralguas das mãos, com rigidez e edema a nível das articulações proximais e do punho, e uma lesão cutânea na coxa direita, de 3cm, cuja biopsia foi compatível com Dermatomiosite. Laboratorialmente, apresentava rabdomiolise com reagentes de fase aguda muito elevados e uma creatinina kinase persistentemente superior a 10 000, ANA + e VS aumentada.

A evolução da doença seguiu um padrão de melhoria-agravamento, com múltiplas agudizações de rabdomiolise e artralguas, tendo a doente sido submetida a inúmeros de ciclofosfamida, azatioprina e corticoterapia e.v..

O esquema terapêutico de prednisolona 10-12,5mg e azatioprina 150mg permitiu uma estabilização até 2010, altura em que ocorre um agravamento do quadro clínico da doente, no contexto de uma infeção, que levou à administração de Imunoglobulinas, com resposta positiva.

Clinicamente bem, com parâmetros clínicos e laboratoriais sobreponíveis até 2015, altura em que surge um padrão de espessamento, eritrocianose, eritema e rigidez das mãos, bem como espessamento do tecido cutâneo facial com perda de expressão. Força global e segmentar mantida. Laboratorialmente, apresentava VS 120mm (anterior- 105mm); diminuição do complemento (C3-88 e C4- 8); ANA + (1/1280), mosqueado; ANA screening > 8588 (anterior- 191.7); anti-RO52 15465.9 (anterior- 140.6); Anti-RO60 > 13784 (anterior- 140); anti-LA 16 351.6 (anterior- 130); anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-RNP-Sm, anti-Jo1 e anti-Scl70 negativos.

Em Junho de 2015, a capilaroscopia revela densidade capilar diminuída com capilares encurtados em serpentina e megacapilares. No 3º e 4º dedos, presença de abundantes hemorragias sem padrão e “Dermatomiosite com padrão de Esclerodermia”. Contexto sintomático e analítico sobreponível até 2016, sem evolução de relevo.

6) Caso Clínico 3

M.F.F.M, 48 anos, sexo feminino, leucodérmica, com antecedentes pessoais de Cirrose Biliar Primária (fadiga, icterícia, prurido, alteração dos parâmetros analíticos hepáticos), diagnosticada em Fevereiro de 2012, associada a lesões focais de Hepatite Auto-Imune (Síndrome de Overlap). Ainda no âmbito auto-imune, apresenta S. Sjogren (xerostomia, xeroftalmia, auto-anticorpo anti-SSA positivo), fenómeno de Raynaud e artropatia inflamatória migratória (mãos, cotovelos, joelhos, ombros), tendo já sido submetida a 3 cirurgias ao joelho direito. Tem também antecedentes de anemia microcítica hipocrômica, corrigível com a administração de Ferro mas recorrente, litíase renal com vários episódios de cólica renal, dislipidémia, hérnia do hiato e patologia degenerativa da coluna.

O estudo auto-imune, em 2011, prévio ao diagnóstico, revelou ANA + (1/2560), Ac anti-dsDNA -, Ac Anti-SSA/RO +, Ac anti-SSB/LA (?), Ac anti-centrómero +, Factor Reumatóide + e AMA + (1/320). Na sequência do mesmo, em Fevereiro de 2012, foi realizada uma biopsia que revelou Cirrose Biliar Primária, estadio II, associada a lesões focais de hepatite auto-imune.

É seguida na C.E. de Medicina Interna do HSM desde Junho de 2014, onde ao E.O, apresentava abdómen mole, depressível e ligeiramente doloroso à palpação no hipocôndrio direito, sem outras alterações significativas.

Em Julho de 2014, acude à C.E de Reumatologia do HSM, devido a Poliartralgias, que se acompanham de rigidez articular matinal com 1 hora de duração, para além de astenia, xerostomia e xeroftalmia, e fenómeno de Raynaud das mãos e dos pés.

Fruto das queixas, em Setembro, realizou uma capilaroscopia, que revelou má visualização dos capilares em todos os dedos, sem alterações patológicas.

Volta à C.E de Reumatologia, em Novembro, onde refere melhoria franca das queixas articulares ao nível das mãos, bem como da xerostomia desde que iniciou o endocort 6 mg.

Em Dezembro do mesmo ano, na C.E de Medicina Interna, refere início de queixas sugestivas de infeção respiratória alta, com a duração de 2 semanas.

Em Julho de 2015, é observada na C.E de Neurocirurgia, devido à patologia degenerativa da coluna que a afeta, com quadro de cervicobraquialgia esquerda, desde C7 até à mão,

Conectivopatias Mistas e Síndromes de Sobreposição - uma evolução imprevisível

com provável síndrome do túnel cárpico concomitante. Realiza-se RM que é compatível com canal estenótico lombar, e EMG do membro superior esquerdo, que não revela alterações do nervo periférico.

Refere agravamento da Cirrose Biliar Primária, em Dezembro do mesmo ano. Verifica-se correção da anemia ferropénica.

Em Abril de 2016, vem à C.E de Medicina Interna, onde refere agravamento das queixas de fadiga e artralrias após ter descontinuado a corticoterapia devido aos efeitos secundários. Analiticamente, apresenta ANA + (1/320) com padrão centrómero, Anti-centrómero + (1317), Anti-mitocondria + (fração M2), RA test +, VS de 22 e discreta elevação dos parâmetros de citocolestase. Anti -ccp e Anti- LKM negativos, sem consumo de complementos ou dsDNA e sem alterações nas Imunoglobulinas.

7) Caso Clínico 4

R.I.M.P.C., 40 anos, sexo feminino, leucodérmica, medicada com Letter 0.1mg e Rosilan 6mg.

Em 2003, surge com manifestações mucocutâneas características de Dermatomiosite, nomeadamente, edema heliotrópico periorbital e peribucal, eritema nodoso, rashes cutâneos, serpiginosos nos seus contornos, fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud e lesões periungueais (pápulas de Gottron, eritema macular de coloração amarelo-violáceo) sobre as articulações interfalângicas e metacarpo-falângicas e dores articulares. Ausência de miosite e rabdomiólise. Analiticamente, apresentava anticorpos ANA+ e Anti-Jo1 +. Em contexto de avaliação laboratorial, verifica-se a existência de anticorpos anti-tiroideus, TSH elevado e T3 e T4 baixos.

Em 2011, sem queixas, nomeadamente mialgias ou alterações cutâneas, com melhoria clínica. Laboratorialmente, apresentava anticorpos anti-nucleares e citoplasmáticos positivos até à diluição 1/80 (padrão fino granular), anti- SSA +, ANA+ e Anti- Jo1 +. Anti-dsDNA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP e anti-Scl-70 negativos. Função tiroideia sem alterações, com TSH diminuída (0.04 Uu/mL). Alteração ao nível das enzimas musculares, com CK 512 e mioglobina de 97.

Em Janeiro de 2012, ecografia tiroideia revelou uma glândula tiroideia de reduzidas dimensões difusamente heterogénea.

O quadro manteve-se sobreponível, em termos clínicos e analíticos, até Março de 2015, altura em que a doente surge com queixas de edema das pequenas articulações da mão, assimétrico, que surge e regride espontaneamente e que alivia com o movimento. Sem impotência funcional. Analiticamente, apresentava ANA + (1/160), ANA screening 397 (anterior 153), anti-SSA 400, anti-Jo1 2971.4 (anterior 129.1), RA test 45.7 e restantes anticorpos negativos. Sem consumo do complemento. Na electroforese de proteínas, aumento da fração gama, policlonal, com aumento de IgG e IgM, cadeias K e L.

Em Maio, mantém queixas articulares, com edema e ainda dor, calor e rigidez, essencialmente matinal, localizadas ao nível das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, bilateralmente. Parâmetros laboratoriais com aumento significativo da TSH (12) e fT4 diminuída (0.69), VS 28mm, PCR 0.55.

Conectivopatias Mistas e Síndromes de Sobreposição - uma evolução imprevisível

Quadro relativamente estável até Fevereiro de 2016, altura em que se verifica uma subida da VS e do RA test e presença de anticorpos anti-CCP (2500), concomitantemente com uma compensação tiroideia excessiva.

8) Discussão

As doenças do tecido conectivo são doenças inflamatórias sistêmicas de natureza autoimune caracterizadas por uma imensa variabilidade clínica, analítica e histológica. A componente genética, evidenciada pela prevalência aumentada de conectivopatias dentro de uma mesma família, bem como pelos *loci* associados a pleiotropismo de risco para a autoimunidade já identificados, constitui um ponto de partida para a explicação da existência das entidades conhecidas como conectivopatias mistas e indiferenciadas.

Segundo P.Ramos *et al*(5)., à exceção da região HLA, não existem fatores de risco genético universais para a autoimunidade. Os loci de risco não- HLA não são comuns a todas as doenças autoimunes, ainda que partilhados por algumas, evidenciando o papel de efeitos pleiotrópicos múltiplos e específicos, bem como o dos fatores de suscetibilidade ambiental. Daqui pode extrapolar-se a justificação de existirem associações mais frequentes que outras, assim como o porquê da sua existência, ainda que as manifestações clínicas das patologias envolvidas sejam distintas entre si(6).

Neste contexto, são apresentados 4 casos clínicos representativos de associações entre várias doenças autoimunes, que podem coexistir ou não temporalmente num mesmo doente, evidenciando a mutabilidade que as mesmas podem sofrer.

A primeira doente satisfaz os critérios diagnósticos SLICC de 2012 para LES¹, apresentando 4 critérios clínicos (Lúpus cutâneo agudo, Lúpus Cutâneo crónico, Neurológico, Leucopenia) e 2 critérios imunológicos (ANA, diminuição de complemento), com evolução típica da doença sob a forma de ciclos de exacerbação-remissão e perfil serológico com ANA, anti-RO, anti-LA e anti-RNP positivos.

A presença da tríade de anticorpos anti-RO, anti-LA e anti-RNP é sugestiva da presença de doença do tecido conjuntivo mista. No contexto deste perfil imunológico, em 2014, surgem manifestações clínicas que remetem para um atipismo do LES, nomeadamente, máculas localizadas nos membros superiores e no dorso, bem como livedo. A biopsia do antebraço revelou achados compatíveis com outra entidade clínica, a Dermatomiosite, com suspeita de as lesões se tratarem de pápulas de Gottron.

¹ 2012 SLICC SLE Criteria (anexo)

Em 2015, surgem novas manifestações clínicas, edema heliotrópico periocular e peribucal, que reforçam a hipótese do aparecimento de características de uma outra conectivopatia nesta doente. Neste contexto clínico, realizou-se uma capilaroscopia que revela achados compatíveis com uma doença do tecido conjuntivo, mas não específica de dermatomiosite.

De acordo com os critérios de Bohan and Peter, o quadro clínico não permite um diagnóstico definitivo, no entanto enquadra-se na categoria de diagnóstico possível (Critério 4 + Critério 5) de Dermatomiosite. No entanto, pela análise dos critérios diagnósticos de Dalakas MC and Hohfeld de 2003², para dermatomiosite amiopática, verifica-se que são cumpridos quase todos os critérios, nomeadamente a ausência de fraqueza muscular, a ausência de elevação de enzimas do musculo esquelético, os resultados da biopsia compatíveis com DM e a presença de rash.

Em virtude dos achados clínicos, laboratoriais e histológicos parece tratar-se de um polimorfismo do quadro inicial de LES da doente, com o aparecimento de Dermatomiosite, com um espectro de afetação unicamente cutâneo.

A sobreposição de LES e Dermatomiosite, analisada pelo estudo retrospectivo de L. Aguila *et al*(2)., ocorre em 29% dos casos de síndrome de sobreposição associado a miopatias inflamatórias, sendo que as manifestações clínicas de cada uma das doenças ocorrem separadas no tempo, podendo as manifestações de LES preceder ou suceder as de Dermatomiosite.

Os resultados inespecíficos da capilaroscopia criam alguma incerteza quanto ao panorama geral desta doente, deixando em aberto se o que existe é um síndrome de sobreposição entre o LES e a Dermatomiosite ou se esta é apenas uma fase de transição, quer para uma conectivopatia mista, reforçada pela presença do anticorpo anti-RNP, quer para a Dermatomiosite como entidade definitiva, sendo necessária análise futura da evolução da doente para determinar se haverá ou não uma evolução num destes sentidos.

A segunda doente apresenta diagnóstico de Dermatomiosite, pelos critérios de Dalakas MC and Hohfeld de 2003, com espectro de afetação muscular muito superior ao de afetação cutânea, apresentando diminuição acentuada da força muscular a nível proximal bilateralmente e de predomínio nos membros inferiores, parâmetros laboratoriais

² Dalakas and Hohfeld's criteria (anexo)

compatíveis com grande destruição muscular (CK e reagentes de fase aguda muito elevados), bem como ANA + e VS aumentada. Verifica-se ainda a presença de lesão cutânea cuja biopsia foi compatível com dermatomiosite.

A evolução da doença seguiu um padrão de melhoria-agravamento, com resposta a tratamento com ciclofosfamida, azatioprina e corticoides, seguida de recaídas de características semelhantes entre si.

Após um período de estabilização clínica e laboratorial, entre 2010-2015, surgem características previamente inexistentes no quadro clínico, nomeadamente, um padrão de fibrose, eritrocianose, eritema e rigidez das mãos e espessamento do tecido cutâneo facial com perda de expressão, na ausência de sinais de afetação muscular ou de lesões cutâneas compatíveis com o diagnóstico prévio.

O aparecimento de novas manifestações clínicas, características da esclerose sistémica, juntamente com a remissão aparente da sintomatologia de dermatomiosite, evidenciam uma alteração no padrão de evolução da doença.

Em termos de perfil laboratorial, apresentava VS muito elevada, diminuição do complemento e valores muito elevados de ANA com padrão mosqueado, ANA screening, anti-RO52, Anti-RO60 e anti-LA. A capilaroscopia demonstrou achados compatíveis com “dermatomiosite com padrão de esclerodermia”.

De acordo com os critérios de classificação da Esclerodermia do ACR/EULAR de 2013³, a doente apresenta um score de 9, que permite fazer o diagnóstico definitivo de esclerodermia, devido à presença de esclerodactília dos dedos (4pontos), anomalias dos capilares periungueais (2 pontos) e fenómeno de Raynaud (3pontos).

A presença de ANA com padrão mosqueado é típica das conectivopatias mistas(7), no entanto para que esta seja diagnosticada é necessária a presença do anticorpo anti-RNP(3), o que não se verifica neste caso, permitindo a distinção entre esta entidade e um síndrome de sobreposição, sendo o mais comum a escleromiosite, mais frequente em adultos, que reúne características de esclerodermia e de dermatomiosite(8).

A diferença entre um síndrome de sobreposição e uma conetivopatia mista é objeto de controvérsia, existindo autores que consideram que a conetivopatia mista é em si, uma

³ 2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma

entidade clínica específica, enquanto outros que consideram que constitui um síndrome de sobreposição ou uma fase precoce de uma conectivopatia específica em evolução(3).

Este caso remete para uma situação de transição, com resultados de capilaroscopia que apoiam a presença de ambas as entidades concomitantemente com uma alteração das manifestações clínicas da doente.

A escleromiosite pode ter manifestações clínicas variáveis ao longo do tempo, representativas de dermatomiosite, esclerodermia ou de ambas, podendo levar a diagnósticos erróneos. Os sintomas musculares por norma precedem aqueles que se encontram associados à esclerodermia, mas os achados laboratoriais no que se refere às enzimas musculares são tipicamente normais ou moderadamente elevados(8).

Pelos resultados laboratoriais que a doente apresentava inicialmente, exclui-se a presença deste síndrome, devido à marcada elevação das enzimas musculares e reagentes de fase aguda. No entanto, a normalização dos mesmos, juntamente com o aparecimento de sintomatologia compatível com esclerodermia, remete para a possibilidade de estarmos perante uma fase de transição para um caso de escleromiosite ou para um síndrome misto, compatível com o padrão mosqueado dos ANA. Para ajudar a esclarecer esta questão, seria útil determinar o anticorpo anti-PM/Scl, específico para o síndrome de sobreposição, mas presente apenas em 31% dos casos(8).

Ainda assim, não é possível excluir uma alteração completa da conectivopatia desta doente, deixando de apresentar Dermatomiosite e passando a ter um diagnóstico exclusivamente compatível com Esclerodermia, apesar de presentemente esta hipótese não ser apoiada devido à ausência de anticorpo anti- Scl70, altamente específico para esta patologia.

O terceiro caso consiste num diagnóstico de Cirrose Biliar Primária, de acordo com as guidelines da AASLD de 2009(9), verificando-se a alteração dos parâmetros analíticos hepáticos, a presença do anticorpo AMA e as alterações histológicas que colocam a paciente no estágio II de CBP, associada a lesões focais de Hepatite Auto-imune. A sintomatologia é compatível com o diagnóstico, nomeadamente a fadiga, o prurido e a icterícia, associada a um compromisso hepático considerável.

Como já foi referido, é perceptível o porquê de doenças com a mesma base de suscetibilidade genérica terem maior probabilidade de se desenvolverem num mesmo

indivíduo, o que se verifica neste caso de sobreposição entre Cirrose Biliar Primária e Hepatite Autoimune, ambas associadas a genes HLA do cromossoma 6.

Para além disto, apesar deste fato nem sempre se verificar, a proximidade das manifestações clínicas permite a interrogação acerca de uma possível relação sinérgica entre as duas, de tal forma em que a ação de cada uma ao nível do organismo potencia a da outra. No entanto, estudos prévios revelam que a presença de genes de suscetibilidade partilhados pode não afetar a expressão clínica da patologia primária(10).

O fato de os síndromes de sobreposição serem relativamente pouco frequentes na prática clínica está na base da escassez de estudos representativos que permitam tirar conclusões acerca dos mesmos, permanecendo a dúvida entre classificá-los como entidades independentes ou variantes das patologias base. Na sequência desta temática, ainda que não generalizável, estão a existência um perfil de suscetibilidade genética associado ao síndrome de sobreposição CBP/HAI, nomeadamente HLA-B8, DR3, ou DR4, bem como de um perfil serológico altamente específico para o mesmo, a presença concomitante dos anticorpos AMA e anti-dsDNA.

A doente em questão apresenta anti-dsDNA negativo, o que não vai de encontro à teoria do síndrome de sobreposição, mas que corrobora a possibilidade da existência de uma CBP como patologia primária, que pelo fato de partilhar fatores de suscetibilidade genética com a HAI, propicia o aparecimento secundário da mesma.

Tendo em conta a teoria de suscetibilidade genética aqui abordada, a presença concomitante de S. Sjogren, diagnosticada pelos critérios do American-European Consensus⁴, devido a presença comprovada de xerofthalmia e xerostomia, bem como de anticorpo anti-SSA, é integrável dentro da mesma linha de raciocínio.

O Síndrome de Sjogren (S.S) é uma conetivopatia relativamente frequente no panorama autoimune, podendo surgir de forma isolada ou associada a outra patologia auto-imune. As três patologias às quais surge mais frequentemente associado são o LES, a Artrite Reumatóide (AR) e a Esclerodermia.

Ao direcionar a análise face a esta situação específica, torna-se pertinente a análise da associação S.S/ A.R, uma vez que a paciente apresenta artropatia inflamatória de cariz

⁴ American-European Consensus Criteria for Sjogren's Syndrome (anexo)

migratório e fator reumatoide positivo. De acordo com M. Ramos-Casals *et. al*(11) a associação S.S/A.R é corroborada pela determinação positiva dos anticorpos anti-ccp e AKA, sendo o que permite a sua distinção com S.S primário. O fato de nenhum destes anticorpos ser positivo nesta doente aponta para a presença de um S.S primário, associado a características típicas de A.R., o que corresponde a 10% destes pacientes.

O perfil serológico deste caso revela a presença de anticorpo ANA com padrão centrómero e de anticorpo anti-centrómero, ambos associados à esclerose sistêmica, sendo que 25% dos doentes com S.S primário que apresentam estes anticorpos e fenómeno de Raynaud, que é o caso, apresentam Síndrome CREST, uma forma limitada de Esclerodermia.

Em suma, este caso surge como uma justa representação daquilo que é o universo da autoimunidade, enquanto algo dinâmico, mutável e com o seu quê de imprevisibilidade. A paciente apresenta um síndrome de sobreposição CBP/HAI, um S.S primário, com características de A.R. e com perfil serológico compatível com um possível desenvolvimento de síndrome de CREST, evidenciando a teoria de que existem locus genéticos comuns que conferem suscetibilidade para o desenvolvimento de conetivopatias, cuja evolução está dependente de um jogo de probabilidades entre os restantes fatores externos e internos, ainda não conhecidos totalmente.

Adicionalmente, evidencia o quão ténues são as barreiras entre patologias no que toca às patologias autoimunes, já que se se tiver em conta os critérios de diagnóstico das conetivopatias mistas, verifica-se que têm uma larga correspondência com a sintomatologia presente neste caso com a artropatia, o fenómeno de Raynaud e o edema dos dedos.

A quarta doente tem diagnóstico de Tiroidite Autoimune, com um perfil laboratorial que revela a presença de anticorpos anti-tiroideus, TSH elevada e t3 e t4 livres baixos. A partir de 2003, surgiram achados clínicos compatíveis com dermatomiosite, inicialmente dentro de um espectro unicamente cutâneo, mas com avaliações laboratoriais posteriores que evidenciam algum grau de rabdmiólise (CK 512).

De acordo com os critérios de Dalakas MC e Hohlfiel R de 2003, as manifestações clínicas colocam esta paciente dentro do espectro da Dermatomiosite Amiopática, já que não é referida fraqueza muscular, as enzimas características do músculo esquelético

encontram-se, em momentos alternados, normais ou altas, e estão presentes os rashes típicos; classificação esta que é suportada, quando, ao analisar os critérios tidos em conta pela classificação de Bohan e Peter, se verifica a presença das manifestações cutâneas características desta entidade, nomeadamente o edema heliotrópico periocular e peribucal, o eritema nodoso, rashes, fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud e lesões periungueais e sob as articulações metacarpo-falângicas e interfalângicas proximais, compatíveis com pápulas de Gottron. Também o perfil serológico corrobora este diagnóstico, com presença de anticorpos ANA e anti-Jo1 positivos.

Cerca de 51% dos pacientes com Tiroidite de Hashimoto (T.H) apresentam concomitantemente conectivopatias sistémicas, o que revela a importância do screening das mesmas nestes pacientes. Mais especificamente, a associação da T.H. com a Polimiosite/Dermatomiosite ocorre em aproximadamente 2% dos casos(12).

Apesar de não ser um síndrome de sobreposição muito frequente, é uma realidade que não se pode descartar na presença de auto-imunidade associada à tiroide, sendo que a manifestação da mesma pode ocorrer em simultâneo ou previamente à de dermatomiosite, como se verifica nesta situação(13).

As teorias que explicam o porquê da sobreposição entre estas duas entidades englobam a presença de um fator externo como um vírus, um fármaco ou outro agente químico que despoleta a auto-imunidade em determinados pacientes, a possibilidade de existência de uma autoreatividade cruzada entre os anticorpos tiroideus e as células T auto-reativas com os antígenos tiroideus e ainda a o haplotipo de risco, HLA DRB1*04, cuja prevalência neste síndrome de sobreposição, nos indivíduos analisados, foi superior ao espectável.

Em 2011, verifica-se uma ligeira alteração do perfil serológico da doente com a presença de anticorpos anti-SSA e ANCA positivos, com associação a A.R., dentro do espectro reumatológico. Nesta linha evolutiva, em 2015 surgem manifestações que reforçam as alterações laboratoriais verificadas, nomeadamente, edema das pequenas articulações da mão, assimétrico, acompanhado de dor e rigidez, que se associa a uma subida dos títulos dos anticorpos previamente determinados, e a presença de factor reumatoide positivo.

As características de Artrite Reumatóide tornam-se mais evidentes neste último ano, com a presença de simetria nas articulações afetadas, bem como de todos os sinais inflamatórios típicos nas mesmas. A título laboratorial, o anticorpo anti-ccp está positivo

e com valores muito elevados, bem como a VS e o RA test, nos quais se verifica uma subida, concomitantemente com uma compensação tiroideia excessiva.

De acordo com os critérios de diagnóstico da ACR-EULAR de 2010 para a A.R.⁵, a doente apresenta, atualmente, uma pontuação de 10 pontos, que corresponde a um diagnóstico definitivo de A.R (1-3 articulações pequenas afetadas, serologia com FR elevado e Anti-ccp, VS e PCR elevados, duração dos sintomas superior a 6 semanas).

Em resumo, este caso trata-se da sobreposição, já estudada, entre a tiroidite de hashimoto e a dermatomiosite, com uma alteração da evolução deste perfil de conetivopatia com o aparecimento progressivo de Artrite Reumatoide, sem remissão das características clínicas e serológicas previamente existentes, verificando-se a presença das 3 entidades em simultâneo.

⁵

The 2010 ACR-EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis (anexo)

9) Conclusão

Fruto do desenvolvimento científico-tecnológico, têm-se verificado alguns avanços no campo da autoimunidade nos últimos anos. Ainda assim, no que se refere a associações entre patologias autoimunes distintas, a controvérsia mantém-se, com ausência de critérios de classificação consensualmente aceites.

A falta de linhas orientativas para os clínicos implica uma dificuldade acrescida na monitorização, estratificação de risco, avaliação de prognósticos e adoção protocolos de atuação, limitando a capacidade de intervenção dos profissionais de saúde.

Neste sentido, torna-se imperativo, por um lado a realização de investigação que permita aumentar o conhecimento sobre o tema, mas também uma mudança na forma de atuação por parte dos profissionais de saúde, no sentido de otimizar o conhecimento já existente., A promoção da realização de estudos genéticos, nos casos em que seja pertinente, o rastreio de patologias frequentemente associadas às já diagnosticadas, a utilização do perfil serológico e dos métodos de imagem para prever evolução e avaliar prognósticos, são exemplos de medidas que podem ser adotadas.

10) Agradecimentos

Ao Professor Paulo Cantiga, por me ter feito passar de uma estudante de medicina para uma apaixonada pela profissão médica, e pelo exemplo de raciocínio clínico que espero conseguir seguir.

Aos meus amigos, futuros colegas ou não, por partilharem as minhas vitórias e apoiarem-me quando mais preciso.

Aos meus pais e à minha irmã, por me fazerem sentir que o meu trabalho é o melhor do mundo, pelo apoio incondicional e pela paciência nas horas menos boas.

Ao Vítor, pelo apoio e companhia incansáveis, por tentar perceber um bocadinho deste meu mundo e partilhar o entusiasmo com que o vivo.

11) Bibliografia

1. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun* [Internet]. 2014;48–49:46–9.
2. Aguila LA, Lopes MRU, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos De Souza FH, Borba EF, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1093–8.
3. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;30(1):95–111.
4. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y, et al. “To be or not to be,” ten years after: Evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):589–98.
5. Ramos PS, Criswell LA, Moser KL, Comeau ME, Williams AH, Pajewski NM, et al. A comprehensive analysis of shared loci between systemic lupus erythematosus (SLE) and sixteen autoimmune diseases reveals limited genetic overlap. *PLoS Genet*. 2011;7(12).
6. Ecker KEG, Imon RIMS, Ilson JOANEBA, Reidlin BOF, Iddison WIEB. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. 1998;95(August):9979–84.
7. O ARPXIIITOM. Anticorpos anti nucleares. 1988;X. Available from: [http://www.actareumatologica.pt/repositorio/pdf/1988_Vol XIII \(3\)_Separata_Anticorpos Anti Nucleares.pdf](http://www.actareumatologica.pt/repositorio/pdf/1988_Vol_XIII(3)_Separata_Anticorpos_Anti_Nucleares.pdf)
8. Marcus M, Ilyas M, Tolaymat A. Childhood scleromyositis with a negative PM / Scl antibody. 2010;77:73–5.
9. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V., Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2009 Jul;50(1):291–308.
10. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* [Internet]. 2011;54(2):374–85.
11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren’s syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:246–55.
12. Biró E, Szekanecz Z, Cziráki L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):240–5.
13. Wang H, Tao L, Li H, Deng J. Dermatomyositis related to autoimmune thyroiditis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(9):1085–93.

SLICC^t Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

rheumTutor.com

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus *
2. Chronic Cutaneous Lupus *
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$)

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

^t SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

* See notes for criteria details

12) Anexos

Diagnostic criteria for dermatomyositis (DM)

Bohan and Peter's criteria

(Bohan A and Peter JB, *N Engl J Med.* 292:344-7, 1975; Bohan A and Peter JB, *N Engl J Med.* 292:403-7, 1975)

The diagnosis of DM is considered definite, probable and possible when skin rash is associated with 3, 2 or 1 muscular criteria, respectively*:

- 1- **Symmetric proximal muscle weakness** determined by physical examination
- 2- **Elevation of serum skeletal muscle enzymes**, including creatine kinase, aldolase, serum glutamate oxaloacetate and pyruvate transaminases, lactate dehydrogenase
- 3- The **electromyographic triad** of short, small, polyphasic motor unit potentials; fibrillations, positive sharp waves, and insertional irritability; and bizarre, high-frequency repetitive discharges
- 4- **Muscle biopsy** abnormalities of degeneration, regeneration, necrosis, phagocytosis, and an interstitial mononuclear infiltrate
- 5- **Typical skin rash of DM**, including a heliotrope rash and Gottron's sign/papules

**Exclusion criteria: central or peripheral neurologic diseases, muscular dystrophies, granulomatous and infectious myositis, metabolic and endocrine myopathies, and myasthenia gravis.*

Dalakas and Hohlfeld's criteria

(Dalakas MC and Hohlfeld R, *Lancet* 362:971-82, 2003)

Criterion	Myopathic DM		Amyopathic DM
	Definite	Probable	Definite
Myopathic muscle weakness	Yes	Yes	No
Electromyographic findings	Myopathic	Myopathic	Myopathic or non-specific
Serum skeletal muscle enzymes	High or normal	High	High or normal
Muscle biopsy findings	Perifascicular, perimysial or perivascular infiltrates; perifascicular atrophy		Non-specific or diagnostic for DM
Rash or calcinosis	Present	Not detected	Present

Note:

The Bohan and Peter's criteria, Dalakas and Hohlfeld's criteria and the European NeuroMuscular Centre (ENMC) classification criteria (Hoogendijk JE et al., *Neuromusc Disord* 14:337-45, 2004) are discussed in the following article: Iaccarino L. et al., *J. Autoimmunity* 48-49:122-127, 2014.

2013 ACR / EULAR Criteria For The Classification Of Systemic Sclerosis (Scleroderma)*

Item	Sub-items(s)	Weight/score [†]
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	-	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	-	2
Abnormal nailfold capillaries	-	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	-	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere 3 Anti-topoisomerase I Anti-RNA polymerase III	3

* The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, sclerodema diabeticorum, scleromyxedema, erythronyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

† The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category.

Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite scleroderma.

Sensitivity 91% Specificity 92%

American-European Consensus Criteria for Sjögren's Syndrome

In order to make a diagnosis of Sjögren's syndrome, the following criteria must be met:

I. Ocular Symptoms (at least one)

- Symptoms of dry eyes for at least 3 months
- A foreign body sensation in the eyes
- Use of artificial tears 3 or more times per day

II. Oral Symptoms (at least one)

- Symptoms of dry mouth for at least 3 months
- Recurrent or persistently swollen salivary glands
- Need for liquids to swallow dry foods

III. Ocular Signs (at least one)

- Abnormal Schirmer's test, (without anesthesia; ≤ 5 mm/5 minutes)
- Positive vital dye staining of the eye surface

IV. Histopathology

- Lip biopsy showing focal lymphocytic sialoadenitis (focus score ≥ 1 per 4 mm²)

V. Oral Signs (at least one)

- Unstimulated whole salivary flow (≤ 0.5 mL in 15 minutes)
- Abnormal parotid sialography
- Abnormal salivary scintigraphy

VI. Autoantibodies (at least one)

- Anti-SSA (Ro) or Anti-SSB (La), or both

For a primary Sjögren's syndrome diagnosis:

- Any 4 of the 6 criteria, must include either item IV (Histopathology) or VI (Autoantibodies)
- Any 3 of the 4 objective criteria (III, IV, V, VI)

For a secondary Sjögren's syndrome diagnosis:

In patients with another well-defined major connective tissue disease, the presence of one symptom (I or II) plus 2 of the 3 objective criteria (III, IV and V) is indicative of secondary SS.

Exclusion Criteria

- Past head and neck radiation treatment
- Hepatitis C infection
- Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
- Pre-existing lymphoma
- Sarcoidosis
- Graft versus host disease
- Current use of anticholinergic drugs

2010 ACR/EULAR criteria for RA Diagnosis		
A.	Joint involvement	
	1 large joint	0
	2-10 large joints	1
	1-3 small joints	2
	4-10 small joints	3
	>10 joints (≥1 small joint)	5
B.	Serology (≥1 test result needed)	
	Negative RF and negative ACPA	0
	Low-positive RF or low-positive ACPA	2
	High-positive RF or high-positive ACPA	3
C.	Acute-phase reactants (≥1 test result needed)	
	Normal CRP and normal ESR	0
	Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D.	Duration of symptoms	
	<6 wk	0
	≥6 wk	1
Definite diagnosis requires total score ≥6/10.		